

脳梗塞急性期におけるmannitol, Vitamin E, dexamethasone及びperfluoroc hemicals(PFC)の併用療法の有効性とその限界-実験的検討-

著者	大庭 正敏
号	917
発行年	1984
URL	http://hdl.handle.net/10097/25379

氏 名 (本籍) おお ば まさ とし
大 庭 正 敏

学 位 の 種 類 医 学 博 士

学 位 記 番 号 医 博 第 9 1 7 号

学位授与年月日 昭 和 5 9 年 3 月 2 7 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 1 項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学研究科
(博士課程) 外科学系専攻

学 位 論 文 題 目 脳梗塞急性期における mannitol , Vitamin E ,
dexamethasone 及び perfluoroc hemicals (PFC)
の併用療法の有効性とその限界
— 実験的検討 —

(主 査)

論 文 審 査 委 員 教授 鈴 木 二 郎 教授 小 暮 久 也

教授 平 則 夫

論 文 内 容 要 旨

脳虚血急性期の治療の成否を規定するものとして、虚血の程度並びに虚血の持続時間の2つの因子が重要であると考えられる。我々はすでに遊離基捕捉作用を有すると考えられるmannitol, vitamin E (vit E), Dexamethasone (Dexa) に人工血液として開発され優れた酸素運搬能を有する perfluorochemicals (PFC) を加えた4剤を虚血前に併用投与 (pre-treatment) すれば、著しく良好な脳保護作用が認められることを報告した。本研究は我々が開発したこの4剤併用療法を臨床応用した場合の有効性とその限界を知る目的で、種々の程度の虚血状態を作製し、いかなる時期に本治療法を開始すれば有効性が期待できるかについて実験的に検討した。

方 法

83頭の雑種成犬を用い、大脳半球の血流量を灌流ポンプにより自在に調節し得る“完全虚血脳灌流モデル犬”を作製し、以下の如く程度の異なる4段階の虚血状態、すなわち注入血流量20ml/minを100%脳循環血流量として、6ml/min:30%虚血, 8ml/min:40%虚血, 10ml/min:50%虚血, 12ml/min:60%虚血を作成した。各々の虚血群に対して脳虚血開始より8時間までの脳機能の自然経過を脳波を指標として観察し、これらを無治療対照群とした。また上記の各種程度の脳虚血開始後1, 2, 3, 4, 5ないし6時間目より、高濃度酸素吸入下に20%mannitol 10ml/kg, vit.E 30mg/kg, Dexa 1mg/kg, PFC 20ml/kgを静注し、その治療効果を脳波の回復の程度により検討した。また剖検脳における神経細胞の形態的变化について光顕レベルで検討した。

結 果

1) 脳波所見

a) 無治療対照群 (23頭)

30%脳虚血群では8例中5例が虚血開始後1時間以内に、3例が2時間以内に脳波は平坦化した。40%虚血群では7例中3例が1時間以内で平坦化した。他の4例は低電圧徐波が軽快悪化をくり返ししながら次第に増悪してゆき5-7時間ではほぼ平坦化した。50%虚血群4例では虚血開始後緩徐に悪化し、8時間まで中振幅徐波が持続した。60%虚血群では、8時間の全経過を通じて著明な脳波上の変化を認めなかった。

b) 治療群 (60頭)

30%脳虚血群では虚血1時間より治療を開始した7例中全例に治療効果が認められたが2時間目からの治療開始では6例中1例のみが有効で、3時間目以降の治療開始ではもはや脳波の回復

は認められなかった。40%虚血群では虚血4時間以内までは治療効果が認められたが、5時間目以降より無効であると判定される例が出現した。50%虚血群では明らかな無効例は6時間目治療開始群まで出現しなかった。

2) 組織学的所見

無治療群では脳虚血の程度が高度である程組織学的変化の程度、範囲共に増大する傾向が認められた。また組織障害は前大脳動脈と中大脳動脈の灌流域の増界部に最も顕著に認められた。治療群においては、治療開始が早期のもの程、また虚血の程度が軽度のもの程組織障害も軽度である傾向が認められ、40%虚血群、50%虚血群ともに統計学的に有意の組織障害発現抑制効果が認められた。

結 論

本実験より、種々の程度の脳虚血状態を一定のまま長時間維持し、脳波を連続的に観察した場合に、脳波の変化をきたす血流量の critical point は虚血前の50%程度、平坦化に至る critical point は虚血前の30%程度であると考えられ、これらは概ね諸家の報告と一致していた。

本治療法の有効性を脳波の面より検討すると、虚血の程度が30%では1時間以内、40%では4時間以内、50%では6時間以内に治療を開始すれば、脳波の改善が認められ、これらの時間以内であれば、本治療法は有効であると考えられた。一方組織学的検討からも、治療群では梗塞巣面積率は対照群に比して減少しており、特に早期治療群ほど有意な治療効果が認められた。

以上のように本治療法は虚血後の治療（post-treatment）にても有効であり、またいずれの程度の虚血群においても治療が早期に開始されたもの程、脳機能は長時間保持され、組織障害の進行も抑制されていることが判明した。従って、脳虚血発現後可及的早期に本治療を開始することは脳虚血急性期の有力な治療手段になり得ると考えられた。またこれら早期治療群においてはこれまで危険視されていた急性期の血行再開術も安全に行うことが出来、かつ十分な効果が期待できると思われた。このような観点から今後、更に血行再開に関する実験的検討を推めたいと考える。

審 査 結 果 の 要 旨

本論文は、著者の教室において開発されてきた脳梗塞急性期薬物治療に関し、その有効性と限界を、犬による実験モデルを用いて脳波および組織学的変化の面から検討したものである。

脳虚血急性期における治療の効果を判定するためには、一定の虚血状態を長時間に亘って保つことのできる実験系が必須条件である。しかし従来の実験モデルは作製される虚血の程度に個体差があり、しかも同一動物においてさえ虚血中の血圧やガス分圧の変化により血流量が変動するなど、一定の虚血状態を長時間に亘って維持することは極めて困難であった。

著者は、ポンプの操作によって脳血流量を自在に調節できる“完全虚血脳灌流モデル犬”を使用することにより、臨床上遭遇する可能性の高いと考えられる30%～60%の4段階の虚血状態を8時間に亘って一定に維持し、その間の脳波の経過をパワースペクトラム解析により詳細に記録、観察しているが、これまで困難とされていた一定条件の虚血下での長時間の観察を行っている点でまず評価されるべきものとする。

次に薬物治療に関しては、著者らの教室で開発された、mannitol, vitaminE, dexamethasone 及び人工血液 perfluorochemicals の4剤併用療法を虚血開始後1～6時間より投与し、より臨床に近い条件下での治療効果の検討を試みている。虚血開始前投与における本治療法の有効性は既に報告されているが、著者によれば、本治療法は虚血後の治療開始においても有効であり、またいずれの虚血群においても治療が早期に開始されたもの程脳機能は長時間保持され、組織障害の進行も抑制されるとしており、虚血後可及的早期に本治療法を開始することは脳虚血急性期の有効な治療手段となり得ることを指摘している。さらにこれら早期治療群においては、これまで危険視されていた急性期の血行再開も安全に行うことが出来、かつ十分な効果を期待できるとの可能性を示唆しており、これらの結果は脳虚血急性期の外科治療に新たな展望を与えるものと考えられる。

以上のことから、本論文は学位授与に値するものと思われる。